



# Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Dupilumab (D-1086)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 9. Dezember 2024  
von 12:18 Uhr bis 13:27 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Kurucz  
Frau Wolff  
Frau Gebhard  
Frau Kretschmer

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)**:

Frau Prof. Trudzinski  
Herr Prof. Dr. Neurohr

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Mühlbauer  
Herr Dr. Krieger

Angemeldeter Teilnehmender der **Pneumologischen Praxis, Leipzig**:

Herr PD Dr. Geßner

Angemeldeter Teilnehmender **Arzt für Atemwegs- und Lungenkrankheiten, Innere Medizin, Allergologie**:

Herr Prof. Dr. Bergmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG**:

Frau Bartel  
Frau Weber

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Herr Ritter  
Frau Terzieva

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 12:18 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich bitte zunächst um Entschuldigung für die 18-minütige Verspätung. Wir hatten eben einen kompletten Internetausfall, sodass wir eine halbe Stunde zur Untätigkeit verdammt waren. Hoffentlich klappt es jetzt.

Wir befassen uns mit Dupilumab – das ist kein neuer Werkstoff –, hier ein neues Anwendungsgebiet, Anwendung im Bereich der COPD, um es ganz salopp auszudrücken. Wir haben die Dossierbewertung des IQWiG vom 28 Oktober 2024 und sich hierauf beziehende Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Sanofi-Aventis Deutschland, dann von weiteren pharmazeutischen Unternehmern AstraZeneca und GlaxoSmithKline, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, von der Deutschen Atemwegsliga, als Einzelsachverständige von Herrn PD Dr. Geßner, Pneumologische Praxis aus Leipzig, und von Herrn Professor Dr. Karl-Christian Bergmann vom Institut für Allergieforschung hier an der Charité sowie eine Stellungnahme vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Sanofi-Aventis müssten anwesend sein Frau Dr. Kurucz, Frau Wolff, Frau Gebhard und Frau Kretschmer, für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin Frau Professor Trudzinski und Herr Professor Dr. Neurohr, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Mühlbauer und Herr Dr. Krieger, für die Pneumologische Praxis in Leipzig Herr PD Dr. Geßner, Herr Professor Dr. Bergmann als Einzelsachverständiger Arzt für Atemwegs- und Lungenkrankheiten, Innere Medizin und Allergologie, für GlaxoSmithKline Frau Bartel und Frau Weber, für AstraZeneca Herr Ritter und Frau Terzieva – Fragezeichen – sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht die wichtigsten Punkte aus der Dossierbewertung und dem Dossier zu adressieren. Wer macht das für Sanofi?

**Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis):** Das übernehme ich gerne.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie haben das Wort. Bitte.

**Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung. Wir freuen uns über die Möglichkeit, mit Ihnen über Dupilumab als neue therapeutische Option zur Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, kurz COPD, mit erhöhter Bluteosinophilenzahl sprechen zu können. Zuerst möchte ich Ihnen kurz das Team von Sanofi für diese Anhörung vorstellen: Mit mir zusammen sind hier in Berlin Frau Kretschmer und Frau Wolff, die maßgeblich an der Erstellung des Dossiers und der Stellungnahme beteiligt waren, sowie Frau Gebhard aus unserer medizinischen Fachabteilung. Mein Name ist Reka Kurucz, ich leite den Bereich Evidenzbasierte Medizin für die Immunologie bei Sanofi.

Es geht heute um Dupilumab als Add-on-Therapie bei erwachsenen Patienten mit COPD, die mit Dreifachtherapie bestehend aus LABA, LAMA, ICS oder dualer Therapie, sofern ICS nicht angezeigt sind, unzureichend behandelt sind und erhöhte Eosinophilen-Werte aufweisen. COPD ist eine bislang nicht heilbare, fortschreitende und tödlich verlaufende

Lungenkrankheit. Charakteristisch für die COPD ist eine entzündliche und anhaltende, oft progrediente Obstruktion der Atemwege, die auch nach Einnahme sogenannter Bronchodilatoren nicht vollständig reversibel ist. Betroffene leiden an chronischem Husten, Sputum und Atemnot. Diese Symptomatik verschlimmert sich im Verlauf der Erkrankung und führt zu erheblichen Beeinträchtigungen von körperlichen Aktivitäten und einem enormen Verlust der Lebensqualität. COPD-Patienten sind aufgrund fehlender kurativer Behandlungsmöglichkeiten auf eine dauerhafte Therapie angewiesen. Die Therapie zielt auf die Verbesserung der Symptomatik und die Vermeidung von Exazerbationen, weil jede Exazerbation mit einer erhöhten Exazerbationsfrequenz und Sterblichkeit verbunden ist.

Der bisherige Therapiestandard ist die Gabe von LAMA und LABA. Eine ICS-Behandlung ist gemäß GOLD-Report nur für Patienten mit häufigen Exazerbationen, häufigen Krankenhausaufenthalten und erhöhter Eosinophilenzahl im Blut von mehr als 100 Zellen pro Mikroliter und nicht bei einer rein symptomatischen Verschlechterung empfohlen. Bei diesen Patienten handelt es sich um die spezielle Population der COPD-Patienten, bei denen die Typ-2-Inflammation, die unter anderem mit einer erhöhten Anzahl an Eosinophilen im Blut einhergeht, eine wichtige Rolle spielt. Die Behandlung mit Dupilumab ist im Vergleich zu den bisherigen Therapieoptionen auf diese Patienten ausgerichtet.

Eine nicht unerhebliche Anzahl an Patienten, die eine Dreifachtherapie erhalten, erleidet dennoch weiterhin Exazerbationen. Diesen Patienten standen vor der Zulassung von Dupilumab nur beschränkte Therapieoptionen zur Verfügung. Eine Dosisescalation der Dreifach- oder Zweifachtherapien, wenn ICS nicht angezeigt ist, wird laut nationalen und internationalen Leitlinien in der Indikation COPD nicht empfohlen. Insbesondere belegen einschlägige Studien, dass mit ICS-Dosiserhöhungen kein Wirksamkeitsvorteil, dafür aber ein höheres Pneumonierisiko einhergeht. Für einen Teil der Population im Anwendungsgebiet von Dupilumab könnte zwar Roflumilast in Betracht gezogen werden, allerdings ist es aufgrund der schlechten Verträglichkeit mit einer hohen Abbruchrate und geringer Therapieadhärenz verbunden und spielt im Versorgungsalltag eine untergeordnete Rolle.

In dem neuen GOLD-Report ist für Patienten mit erhöhter Eosinophilenzahl  $\geq 300$  Zellen pro Mikroliter explizit Dupilumab als Therapeutikum der ersten Wahl benannt. Das heißt, Patienten im Anwendungsgebiet von Dupilumab haben die konventionelle medikamentöse Therapie bereits ausgeschöpft, und die etablierte Dreifach- oder Zweifachtherapie kann lediglich als Erhaltungstherapie fortgeführt werden.

Mit Dupilumab steht diesen Patienten nun die erste innovative Systemtherapie zur Behandlung der COPD mit erhöhter Anzahl an Eosinophilen im Blut zur Verfügung. Aufgrund der Kritik an der Messung der Bluteosinophilenzahl sowie der Umsetzung der zVT hat das IQWiG die hochwertige Evidenz der Phase-III-Zulassungsstudien BOREAS und NOTUS nicht bewertet. Wie auch in der Stellungnahme dargelegt, decken die vorgelegten Studien die für die Fragestellung relevante Zielpopulation vollumfänglich ab. Mit der in beiden Studienarmen zulassungskonform und leitliniengerecht verabreichten Hintergrund- und Bedarfsmedikation ist die zVT mindestens für die Teilpopulation post-BD-FEV1  $\geq 50$  Prozent vom Soll vollständig umgesetzt, für die wir einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten.

Ich möchte daher die wichtigsten Ergebnisse der Studien BOREAS und NOTUS kurz zusammenfassen: In der Metaanalyse beider Studien über 52 Wochen sehen wir für die Zulassungspopulation statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Dupilumab gegenüber der zVT in verschiedenen patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten und in der Lebensqualität. Besonders in Bezug auf das Ratenverhältnis der annualisierten Rate der mittelschweren und schweren Exazerbationen zeigt sich eine signifikante und bisher nicht erreichte Reduktion um 34 Prozent im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Überlegenheit von Dupilumab gegenüber der zVT zeigt sich zudem konsistent über die verschiedenen Auswertungen sowohl für die mittelschweren als auch die schweren Exazerbationen. Die spürbaren Verbesserungen zeigen sich auch in den signifikanten Ergebnissen der

Lebensqualität, gemessen anhand des SGRQ-Gesamtscores. Gleichzeitig zeichnet sich Dupilumab auch in der Indikation COPD durch ein sehr gutes und bekanntes Sicherheitsprofil aus.

Zusammenfassend ist also die zVT in den Studien BOREAS und NOTUS adäquat umgesetzt, und die Daten der im Dossier dargestellten Metaanalyse der Phase-III-Zulassungsstudien sind damit für die Nutzenbewertung geeignet. Diese zeigen eindrücklich, dass Dupilumab eine signifikant verbesserte Krankheitskontrolle mit reduzierter Exazerbationsrate sowie besserer Lebensqualität ermöglicht, und bestätigen den beträchtlichen Zusatznutzen von Dupilumab. Die in der Studie beobachteten konsistenten Vorteile verdeutlichen, dass es sich bei Dupilumab um eine wertvolle innovative Therapiemöglichkeit handelt, die maßgeblich zu einer besseren Versorgung von COPD-Patienten beiträgt. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns nun auf die anstehende Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese Einführung, Frau Kurucz. Ich möchte die erste Frage an Sie richten, weil Sie gerade Ihr Fazit für die Einschätzung gezogen haben, inwiefern die Auswertungen der Teilpopulation der Studien BOREAS und NOTUS für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden können. Es fehlen bekanntermaßen laut der Nutzenbewertung umfassende Angaben zu den Dosierungen der Hintergrundmedikation sowie eine Diskussion zur Bestimmung der erhöhten Anzahl an Eosinophilen. Deshalb ganz konkret meine Frage: Können Sie diese Kritikpunkte ausräumen, oder haben Sie dazu Angaben im schriftlichen Stellungnahmeverfahren nachgereicht? Das wäre sehr wichtig, insbesondere bezogen auf die letzte Aussage, die Sie getroffen haben. Danach hätte ich noch eine Frage an die Kliniker.

**Frau Kretschmer (Sanofi-Aventis):** Ich würde die Frage übernehmen. Zu Ihrer ersten Frage bezüglich der zulassungskonformen Dosierung möchten wir anmerken, dass die vorgelegten Studien gemäß der aktuellen Leitlinien und Empfehlungen durchgeführt wurden, wobei Dosisescalationen im Gegensatz zur Asthmatherapie in der COPD-Behandlung keine Rolle spielen. Die Behandlung erfolgte mit Dupilumab oder Placebo in Kombination mit der etablierten medikamentösen Langzeittherapie bei Patienten im Studienprotokoll als prescribed spezifiziert, und die Fachkompetenz der behandelnden Ärzte stellte sicher, dass die Patienten in Übereinstimmung mit den geltenden Standards, den Zulassungsvorgaben und individuellen Bedürfnissen bestmöglich behandelt wurden, insbesondere in der Zusatznutzenpopulation. Zudem wurde die Compliance der Patienten sorgfältig dokumentiert und lag in beiden Behandlungsgruppen auf einem hohen Niveau von über 90 Prozent.

Ergänzend haben wir auf der Basis der IQWiG-Nutzenbewertung nun seit einigen Stunden einen Abgleich der Studiendaten mit den in Deutschland zugelassenen Wirkstoffen und Dosierungen der Dreifach- und Zweifachtherapie vorliegen. Wir können heute berichten, dass über 80 Prozent der Patienten der relevanten Zusatznutzenpopulation mit in Deutschland für die COPD zugelassenen Wirkstoffen und gemäß der in den Fachinformationen empfohlenen Dosierungen behandelt wurden. Dies unterstreicht die hohe Qualität und den leitliniengerechten Ansatz der Studien sowie dass die eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt des Studienbeginns die Möglichkeit der medikamentösen Langzeittherapie und Eskalationsstufen vollständig ausgeschöpft hatten. Diese Analysen stellen wir Ihnen gerne im Nachgang zur Verfügung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Kretschmer. Dann würde ich ganz allgemein an die Kliniker die Frage richten: Wir haben eben von Frau Dr. Kurucz gehört, wie das klassische Behandlungsregime aussieht, aber das hätte ich gerne durch die Kliniker bestätigt. Wie werden die beschriebenen COPD-Patienten, die trotz einer Kombi aus LAMA, LABA und ICS oder LABA, LAMA, falls ICS nicht infrage kommt, unzureichend kontrolliert sind und nicht für Roflumilast in Frage kommen, im klinischen Alltag klassischerweise weiterbehandelt? Wir haben gehört, man ist da ziemlich am Ende der Kaskade, aber dazu müssen wir eine Bestätigung von Ihnen haben. Dann würde ich das Wort an Herrn Mühlbauer,

der sich schon gemeldet hat, weitergeben. Aber jetzt vielleicht von der DGP dazu eine Aussage oder von Herrn Geßner oder Herrn Bergmann.

**Herr Prof. Dr. Neurohr (DGP):** Franziska, möchtest Du vielleicht erst etwas sagen?

**Frau Prof. Trudzinski (DGP):** Ja, das kann ich gerne machen. Ich kann das tatsächlich bestätigen. Es ist so, dass wir bislang für diese Patienten keine weiteren Therapieoptionen hatten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Professor Neurohr.

**Herr Prof. Dr. Neurohr (DGP):** Ich würde das unterstreichen, was Frau Professor Trudzinski gesagt hat. Neben den konservativen Therapiemöglichkeiten in der internationalen Leitlinie ist das Azithromycin genannt, das in Deutschland aber in der Indikation nicht zugelassen ist.

**Herr Prof. Dr. Bergmann (Arzt für Atemwegs- und Lungenkrankheiten, Innere Medizin, Allergologie):** Dann übernehme ich noch. Ich muss zustimmen, dass wir auch an der Charité das weitere Auftreten von Exazerbationen sehen, obwohl wir die Trippeltherapie machen, obwohl wir besondere Inhalationsgeräte geben, die immer noch das Aerosol hinterher hineinschieben. Man kann alle nicht medikamentösen Methoden weiter anwenden, aber wir kommen dann jeweils an ein Ende. Seit Jahren haben wir keine wirklich großen Fortschritte gehabt, und wir sehen, dass in dieser kleinen umschriebenen, hoch eosinophilen Gruppe an COPD-Patienten hier doch ein neues Fenster eröffnet wird, das die Möglichkeit bietet, einigen COPD-Patienten tatsächlich wesentliche Fortschritte zu bringen, indem die wesentlichen Exazerbationen – das ist das Schlimmste – reduziert werden. Persönlich sind wir davon überzeugt, dass diese Dupixent-Therapie Patienten tatsächlich etwas bringen kann, wenn alles ausgeschöpft wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Bergmann. Dann habe ich noch Herrn Dr. Geßner und anschließend die AkdÄ.

**Herr PD Dr. Geßner (Pneumologische Praxis, Leipzig):** Ich kann das unterstützen. Wir stehen im Endeffekt mit der Therapie mit dem Rücken an der Wand und sehen, dass unsere Patienten eine Exazerbation nach der anderen bekommen. Die Exazerbationen sind im Endeffekt vergleichbar. Beim Kardiologen würde man sagen, kleine Herzinfarkte, die dazu führen, dass sich die Patienten relativ schnell verschlechtern. Das hat gezeigt, dass die Mortalität in dieser Patientengruppe sehr hoch ist. Deshalb sind wir sehr froh, dass wir jetzt diese Möglichkeit haben, Patienten, bei denen wir keine Alternative mehr haben, diese Alternative anbieten zu können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Geßner. – Jetzt habe ich eine Wortmeldung von Herrn Professor Mühlbauer von der AkdÄ. Bitte schön, Herr Mühlbauer

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Schönen guten Morgen in die Runde! Wir haben uns mit unserer Stellungnahme etwas schwer getan, weil zunächst an der formalen Kritik des IQWiG nichts zu kritisieren ist, aber ich glaube, die formalen Argumente wird Frau Preukschat wahrscheinlich noch präziser darstellen können. Da möchte ich mich jetzt sozusagen nicht so weit aus dem Fenster lehnen. Das heißt also, formal könnte man ganz schnell zu Ende kommen und sagen, die Daten sind zwar da, aber sie reichen entsprechend der Vorgaben nicht aus. Wir haben uns deshalb etwas schwer getan, weil – das klang eben bei den Kommentaren der Kliniker an – tatsächlich noch Behandlungsbedarf übrig bleibt, wenn die drei genannten Medikamente nicht ausreichend wirken, und das Roflumilast kann man als Pharmakologe nicht so hoch und so gut bewerten. Dementsprechend ist es vielleicht einmal ein therapeutischer Versuch, aber bei vielen Patienten klappt das tatsächlich nicht.

Das heißt also, formal haben wir sehr wohl die Mängel bestätigen können, die das IQWiG gesehen hat. Wir haben aber trotzdem gesagt, aus ärztlicher Sicht ist vielleicht doch noch ein Kollektiv von Patienten übrig, das davon profitieren könnte. Das ist jetzt gleich mitten in unsere Kommentierung hinein. Wir glauben auf keinen Fall, dass das für alle beanspruchten

Patienten nützlich sein wird. Genau genommen ist es ein Medikament, das noch ein wenig auf der Suche nach seinen wirklich richtigen Patientinnen und Patienten ist. Da sind die Kriterien Eosinophilie – das ist schon genannt worden. Wie hart sind die eigentlich definiert worden? Wie häufig sind die? Ich bin bekanntermaßen kein Pulmonologe, das wird Herr Krieger nachher noch ergänzen können. Meines Wissens sind die eosinophilen Patienten in der COPD doch ziemlich selten, und wie man sie dann wirklich definiert.

Dann muss ich Frau Kurucz widersprechen. Wir sehen die Reduktion bei den mittelschweren bis schweren Exazerbationen keineswegs so konsistent sicher nachgewiesen. Es gibt unterschiedliche Bewertungsergebnisse, je nachdem, ob man das mit diesem EXACT-Fragebogen mehr subjektiv oder mehr objektiv bewertet hat. Das wurde alles schon wiedergegeben. Wie gesagt, das Problem ist für uns ein wenig, ob die Basistherapie wirklich richtig optimiert war. Das kann durchaus sein, ist aber im beschriebenen Material nicht der Fall. Also: Eskalationen, Dosis eskalationen, Deeskalationen, nicht medikamentöse Maßnahmen, was alles glasklar in den Leitlinien steht – das ist zu dürftig angegeben und dementsprechend die nächste Frage mit der Übertragbarkeit auf das Kollektiv. Reden wir nur über die Patienten mit FEV1 über 50 Prozent usw. usw.?

Vor diesem Hintergrund haben wir ein wenig gerungen, das gebe ich gerne zu, und neben der formalen auch eine ärztliche Diskussion geführt und sehen durchaus Patienten, auch wenn wir sie noch nicht so genau definiert sehen, bei denen das nützlich sein könnte. Dementsprechend haben wir uns, was die Belegstärke betrifft, allenfalls für einen Anhaltspunkt entscheiden können, und den Zusatznutzen würden wir auch in der geringeren Kategorie „gering“ quantifizieren. Das Entscheidende ist, wir finden, wir brauchen weitere und mehr Daten. Dementsprechend ist unsere Empfehlung, dass der Beschluss befristet wird und vielleicht mit besseren Daten in zwei oder drei Jahren noch einmal zur Bewertung kommt. Wie gesagt, ich würde gerne noch an den Kollegen Krieger übergeben, der vielleicht diese trockenen Worte des Pharmakologen und Studienspezialisten ein wenig mit seinem Blick kommentiert, denn er sieht im Gegensatz zu mir diese Patienten täglich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Mühlbauer. Dann machen wir das so. Frau Kurucz hat sich zu dem Stichwort Eosinophilie gemeldet. Jetzt aber Herr Krieger.

**Herr Dr. Krieger (AkdÄ):** Diese Patienten in der Klinik direkt zu identifizieren, ist manchmal etwas schwierig. Das mag an verschiedenen Gründen liegen, zum einen, dass die Patienten eine schwere Exazerbation bekommen, wir oftmals nicht direkt bei Aufnahme ein Differenzialblutbild haben, die Patienten frühzeitig Cortison bekommen. Deshalb ist die Identifikation in der Klinik durchaus schwierig. Das wird im ambulanten Bereich einfacher sein, wo es sicherlich keinen Zweifel daran gibt, dass es Patienten gibt, die sich an der Schnittstelle zwischen Asthma und COPD befinden, dass wir durchaus auch bei COPD-Patienten, wenn man sich die Daten anschaut, zwischen 20 und 40 Prozent haben, die eine Eosinophilie haben, und dass gerade bei solchen Patienten – wir kennen das vom Asthma – ähnliche Therapieansätze diesen Patienten durchaus helfen. Ich glaube, das ist letztendlich unbestritten.

Dass es eine klinisch statistische Signifikanz gibt, zeigen die Studien. Was aus klinischer Sicht und bei uns in der AkdÄ etwas unklar blieb, ist, warum es letztendlich nicht wirklich ein Behandlungsunterschied ist, wenn man den Fragebogen hinzuzieht, was eigentlich ein valides Instrument ist, dass es dort an sich keinen Unterschied zwischen Dupilumab und unter Placebo gab und dass es durchaus auch eine Diskrepanz gab, was letztendlich die studienärztliche Beurteilung von Exazerbationen betrifft. Das ist uns etwas unklar geblieben. Für uns als Kliniker, die wir die schweren Exazerbationen sehen, ist die Verhinderung auch moderater Exazerbationen sinnvoll, weil jede Exazerbation Lungenfunktionen vermindert. Jede Exazerbation, die auftritt, führt zu einer Häufung an zukünftigen Exazerbationen, die letztendlich irgendwann auch einmal schwer ausfallen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Krieger. – Herr Mühlbauer hat eben die Problematik der Eosinophilie angesprochen. Herr Krieger hat auch etwas dazu gesagt.

Vielleicht können Sie dazu insgesamt Stellung nehmen, gerne auch die anderen Kliniker. Frau Kurucz, bitte.

**Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis):** Wir haben eine dreigeteilte Antwort. Frau Gebhard beginnt mit dem Thema Eosinophilie, und Frau Wolff führt zum Thema Exazerbationen und dem Fragebogen aus.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay.

**Frau Gebhard (Sanofi-Aventis):** Zunächst möchten wir gerne betonen, dass die Vorgehensweise zur Charakterisierung der Zielpopulation im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der EMA anerkannt und akzeptiert wurde, sprich: auch das Vorgehen zur Bestimmung der Eosinophilien. Die Eosinophilenwerte sind ein in den COPD-Leitlinien bereits etablierter Biomarker, der im Zuge der Therapieentscheidung genutzt wird, bisher auch hinsichtlich der Entscheidung, ob eine zusätzliche Gabe von ICS angebracht ist. Im neuen GOLD-Report 2025 spielt der Eosinophilenwert auch bei der Dupilumab-Therapie eine sehr wichtige Rolle. Ab einem Eosinophilenwert von 300 Zellen pro Mikroliter wird die Dupilumab-Therapie empfohlen, sofern auch die anderen Zulassungskriterien erfüllt sind. Die Leitlinien geben keine Vorgaben bezüglich der Anzahl der Messungen. Bereits eine Messung über 300 Zellen pro Mikroliter wird als klinisch relevantes Signal für ein Ansprechen auf Dupilumab gesehen. Demnach ist das Vorgehen in den Studien aus unserer Sicht leitlinienkonform.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Gebhard. – Frau Wolff, bitte.

**Frau Wolff (Sanofi-Aventis):** Ich werde mich zu den Exazerbationen in der Studie äußern. Wir haben sie einmal als annualisierte Rate erfasst, aber auch anhand anderer Endpunkt-Operationalisierungen. Wir sehen konsistente Vorteile bei den Auswertungen der Exazerbationen, vor allem die annualisierte Rate der Exazerbationen, mittelschwere und oder schwere Exazerbationen, wie auch für die schweren Exazerbationen. Natürlich haben wir uns auch den EXACT angeschaut. Es ist ein patientenberichtetes Instrument. Hier sehen wir in der Teilkomponente COPD auch für die Symptomatik Atemlosigkeit Vorteile zugunsten von Dupilumab. Wir haben einen Rundumschlag gemacht und sehen positive Ergebnisse für Dupilumab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt geht es zum Fragebogen weiter.

**Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis):** Das hat Frau Wolff gerade zum EXACT zusammengefasst.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Alles klar, dann haben wir das. Frau Preukschat, bitte.

**Frau Preukschat:** Es ist vollkommen korrekt, wie es beschrieben worden ist, dass wir die vom Hersteller im Dossier vorgelegten Daten ohne weitere Informationen nicht für die Nutzenbewertung heranziehen konnten. Wir haben deshalb genau beschrieben, dass wir für die Prüfung der Studienrelevanz bzw. der Relevanz einer Teilpopulation der Studien BOREAS und NOTUS weitere Angaben brauchen, nämlich Angaben zu den Dosierungen der Hintergrundmedikation, wie es der G-BA schon in seinem Beratungsgespräch empfohlen hatte. Diese Angaben brauchen wir, um zu prüfen, ob erstens zulassungskonform dosiert wurde und zweitens, um sicherzugehen, dass alle Therapieeskalationsoptionen zu Studienbeginn ausgeschöpft waren; denn tatsächlich haben wir einige Präparate, die einen gewissen Dosierungsspielraum ermöglichen.

Grundsätzlich ist es so, dass eine unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie in unserem Sinne entspricht, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht. Immer wenn wir Formulierungen lesen, wie sie in den Studienprotokollen der beiden Studien vorhanden sind – ich zitiere kurz: „patient must willing to stay on very established background medication“ während der gesamten Studienperiode „all efforts should be made to resume the initial background treatment regiment“ –, sind wir erst einmal vorsichtig. Zudem war es so, dass Anpassungen im Verlauf



der Studie auch nur mit deutlichen Einschränkungen, also nach zwei mittelschweren oder einer schweren Exazerbation, möglich waren. Das ist für uns ein Zeichen, genauer hinzusehen und nicht mehr und nicht weniger. Ein Studieneinschluss ist in bestimmten Konstellationen trotzdem möglich, und wir werden noch einmal im Detail prüfen, wie wir hier die Gesamtdatenlage einschätzen.

Der Hersteller hat in seiner Stellungnahme ICS-Dosierungsangaben für die in der Studie eingesetzten Präparate nachgeliefert, jeweils pro Kombination auf Wirkstoffebene, leider weiterhin nur als Fluticason-Äquivalente, was es für uns etwas umständlich, aber nicht unmöglich macht. Wir haben auch weiterhin keine Angaben zur LABA- und LAMA-Dosierung. Gerade hat der Hersteller jedoch weitere Daten angekündigt. Da sind diese Informationen dann hoffentlich dabei.

Die Fachgesellschaften sagen in ihren Stellungnahmen, dass ICS bei COPD, anders als bei schwerem oder unkontrolliertem Asthma, nicht in der Höchstdosis verabreicht werden würden. Dazu wird von zwei Stellungnehmern die Studie ETHOS von Rabe zitiert, die keinen Unterschied zwischen 160 Mikrogramm versus 320 Mikrogramm Budesonid zeigen würde. Da möchte ich auf etwas zu sprechen kommen, was gerade angeklungen ist. Wir reden hier nicht über den typischen COPD-Patienten, sondern über eine sehr spezielle Gruppe, die man zudem schwer abgrenzen kann, wie wir schon gehört haben. Darauf würde ich gerne später noch eingehen. Auch im Zulassungsprozess wusste man nicht so recht, wie man diese Gruppe benennen soll. Man hat erst COPD mit Typ 2-Inflammation probiert, letztlich heißt die Gruppe nun „unzureichend kontrollierte COPD mit erhöhter Anzahl an Eosinophilen“. Uns ist tatsächlich nach wie vor unklar, inwieweit hier nicht gegebenenfalls doch eine Indikation zur ICS-Dosissteigerung bis hin zu einer hoffentlich erreichbaren Symptomfreiheit besteht, wenn diese erhöhten Eosinophilenzahlen vorhanden sind. Für uns ist auch die Studie von Rabe wenig aussagekräftig, da dort nur eine sehr kleine Subgruppe mit erhöhten Eosinophilenzahlen überhaupt enthalten ist.

In diesem Zusammenhang möchte ich kurz auf die vom Hersteller nachgereichten Daten zu den ICS-Dosierungen kommen. Wir sehen tatsächlich in den beiden Studien Unterschiede und zum Teil doch recht hohe ICS-Dosierungen in den Studien NOTUS und BOREAS. Ich greife jetzt einmal das Fluticasonpropionat heraus, das etwa ein Viertel der Patienten in den beiden Studien jeweils erhielt. Da liegen wir bei einem Median von 1.000. Das heißt, mindestens 50 Prozent dieser Patienten bekommen 1.000 Mikrogramm, was auch die zugelassene Dosierung in Deutschland ist, wovon jetzt aber die deutsche Atemwegsliga in der Stellungnahme sagt, dass man das bei COPD eigentlich gar nicht geben würde, was uns doch etwas ratlos macht. Ist das jetzt zu niedrig? Ist das zu hoch, was in den Studien gemacht wurde? Oder weiß man eigentlich gar nicht so recht, was man bei dieser differenzialdiagnostisch schwer abgrenzbaren Gruppe eigentlich machen soll?

Zweites Beispiel, Budesonid: In der ETHOS-Studie wurden Dosierungen von 640 versus 320 untersucht. In NOTUS liegen wir jetzt im Median bei 800, das heißt, deutlich darüber. Das heißt, wir sehen in den nachgereichten Dosisangaben für ICS, dass einige Patienten in den Studien diese hohen ICS-Dosen erhalten haben, andere nicht. Uns ist vollkommen unklar, inwiefern hier nach Region, Land vielleicht auch eine gewisse Heterogenität vorliegt. Deshalb jetzt die Frage an die Kliniker. Leider haben Sie die Stellungnahme nicht vorliegen, aber ich habe gerade zwei Wirkstoffe genannt. Erstaunen Sie diese teils hohen ICS-Dosen in den Studien? Inwiefern besteht gegebenenfalls auch weltweit eine gewisse Heterogenität oder Unsicherheit, wie man diese besondere COPD-Patientengruppe mit Eosinophilie eigentlich hinsichtlich ICS optimal therapiert?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Preukschat. – Ich habe zuerst Frau Kurucz vom pU dazu, danach Herrn Professor Bergmann und Herrn Dr. Geßner, die sich beide gemeldet haben. Wenn ein anderer Kliniker auch etwas dazu sagen möchte, bitte melden. – Frau Kurucz, bitte.

**Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis):** Frau Kretschmer wird das Thema der Dosierungen noch einmal einordnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte.

**Frau Kretschmer (Sanofi-Aventis):** Sie haben die Punkte genannt. Ich versuche einmal, systematisch durchzugehen. Zum einen wurde in unseren Studien die ICS-Dosis systematisch erfasst, um zwischen High-Dose und Non-High-Dose zu differenzieren und somit eine gezielte Stratifikation zu ermöglichen. Damit sollte vor allem sichergestellt werden, dass die Studienpopulation möglichst homogen ist, insbesondere im Hinblick auf potenzielle Nebenwirkungen durch ICS, da ein Wirksamkeitsunterschied hier nicht belegt ist. Sie haben die ETHOS-Studie genannt. Vor allem in der ETHOS-Studie wird unter anderem gezeigt, dass eine hohe ICS-Dosis keine weitere Reduktion von Exazerbationen bringt, sondern eher das Risiko für Nebenwirkungen, wie beispielsweise Lungenentzündungen, erhöhen kann.

Die Tatsache, dass einige Patienten hohe Dosen zur Behandlung ihrer Erkrankung erhalten haben, verdeutlicht, dass es sich um Patienten in der letzten Therapielinie handelt, die dringend einer intensiveren Behandlung bedürfen und denen wenig Optionen zur Verfügung stehen. Bezüglich ihrer Kommentare zur Dosisanpassung während der Studie wollen wir sagen, dass die Fortführung der etablierten Hintergrundtherapie, auf die die Patienten mindestens zwei Monate vor Studienbeginn stabil eingestellt sein mussten, der leitliniengerechten Vorgehensweise entspricht. Den Prüfern wurde dennoch eine gewisse Flexibilität eingeräumt, um in besonderen klinischen Situationen Anpassungen vorzunehmen, ohne die wissenschaftliche Integrität und Robustheit des Studiendesigns zu gefährden. Diese Anpassungen waren jedoch klar definierten Ausnahmefällen vorbehalten, da sie, wie bereits erwähnt, nicht den Leitlinienempfehlungen entsprachen. In der relevanten Zusatznutzenpopulation wurden lediglich bei sechs Exazerbationen Erhöhungen der Anzahl der Begleitmedikation und/oder Erhöhungen der täglichen Dosis vorgenommen. Dass nur in wenigen Fällen eine Anpassung der Begleitmedikation erforderlich war, verdeutlicht, dass die Patienten auf der letzten Therapiestufe gemäß den Leitlinien behandelt waren und es weder Bedarf noch weiteren Spielraum für Anpassungen gab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Professor Bergmann, Herrn Dr. Geßner und Herrn Professor Mühlbauer. – Herr Professor Bergmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Bergmann (Arzt für Atemwegs- und Lungenkrankheiten, Innere Medizin, Allergologie):** Ich möchte zunächst Herrn Müllbauer danke sagen. Herr Müllbauer, Ihre Ausführungen sind überhaupt nicht trocken, sondern Sie geben das schwierige Gebiet, in dem wir als Kliniker stehen, als Pharmakologe auf eine sehr feinfühlig Art wieder, wie es auch aus den Worten von Herrn Krieger herauskam. Ich finde hochinteressant und bemerkenswert, wie genau Sie diese Situation erfassen. Wir haben ein Krankheitsbild vor uns, bei dem wir in einem Organ sowohl Asthma als auch COPD haben können, und beide Erkrankungen ähneln sich in bestimmten Dingen so sehr, dass der Kliniker nicht immer genau weiß, behandle ich jetzt ein Asthma oder ein COPD.

Die Steigerung von ICS bei einigen Patienten entspricht der Verzweiflung des Arztes, aber nicht etwa dem Wissen, dass eine Steigerung von ICS bei der COPD irgendetwas an klinischem Erfolg bringen könnte, sondern sie bringt den Patienten nur eher in die Gefahr. Die häufig vorhandenen Leukozyten können wir in Kortison baden, das interessiert sie überhaupt nicht, sondern es interessiert vielleicht die Eosinophilen, aber auch die bei der Inhalation nur wenig. Die ICS-Steigerung bei der Inhalation hat wirklich keinen Einfluss auf die Häufigkeit der Exazerbationen, sondern steigert diese eher. Ich bitte zu bedenken und deshalb finde ich Ihren Vorschlag, Herr Müllbauer, so sehr gut: Es wäre tatsächlich gut, wenn wir – und das wird uns gelingen, davon sind wir überzeugt – in den nächsten zwei bis drei Jahren neue Parameter finden, die eine genauere Prophezeiung sagen, wie in welcher Weise ein Patient auf zum Beispiel Dupixent reagieren kann, und deshalb finde ich Ihren Vorschlag einer befristeten Nutzungserkennung mit einer Notwendigkeit der Neubewertung nach zwei bis drei Jahren

sehr sinnvoll. Als Kliniker glaube ich, dass wir eine begrenzte Zahl von COPD-Patienten haben, was uns vielleicht die Entscheidung erleichtern kann, weil wir nicht etwa über diesen Riesenpool an COPD sprechen, sondern nur über diejenigen, die tatsächlich eine erhöhte Eosinophilie haben. Das haben wir früher beim COPD-Patienten oft nicht gemessen, weil wir nicht wussten, welche Bedeutung das überhaupt hatte, aber jetzt wissen wir es und sehen, dass wir dort Möglichkeiten haben, schlichtweg zu helfen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Bergmann. – Jetzt noch Herr Dr. Geßner, dann Herr Professor Mühlbauer, anschließend würde ich mit den Fragen von Herrn Annacker, GKV-SV, und Herrn Telchow, KBV. – Jetzt Herr Dr. Geßner.

**Herr PD Dr. Geßner (Pneumologische Praxis, Leipzig):** Es gibt zwei Punkte, die ich adressieren würde. Erstens die Patientenidentifikation, die ein entsprechendes Thema ist. Im Praxisalltag ist es so, dass dies vor allem die Patienten der Gruppe GOLD E sind, die wir dort haben. Dort hat es sich etabliert, dass wir für diese Patienten regelhaft im Rahmen des großen Blutbildes schauen, wie die Entzündungssituation aussieht, und unsere Therapie entsprechend anpassen, zumal die Therapie mit einem inhalativen Steroid ein Marker dafür ist, ob wir diese Therapie im Einklang mit den Exazerbationen durchführen sollten.

Das Zweite, was die Kliniker hinsichtlich der schweren Exazerbationen sagten: Wir im niedergelassenen Bereich sehen wir vor allem diese Patienten mit mittelschweren Exazerbationen und sehen es vor allem als unsere Aufgabe an, zu verhindern, dass daraus schwere werden und die überhaupt in die Klinik kommen, und dass wir sie im Vorfeld genau dort abfangen können, wo wir sind.

Der dritte Punkt ist die ICS-Dosierung. Es handelt sich um COPD-Patienten. Punkt. Es handelt sich nicht um Asthma-Patienten. Beim Asthma ist sicher eine Erhöhung des ICS eine sinnvolle Geschichte, bei der COPD nicht, und ich kenne kein Kombinationspräparat, bei dem im Endeffekt eine Erhöhung der Dosis mit ICS sinnvoll ist, gemacht wird, und diese Fluticason-Problematik hängt damit zusammen, dass in der früheren Zulassung mit dem VIANI forte die Hochdosis, Steroid-Dosis als Therapie empfohlen wurde. Man hat über die Jahre gelernt, dass man damit unseren Patienten keinen Gefallen tut, sondern dass genau das zu vermehrten Pneumonien führt, und deshalb in allen weiteren Zulassungen der COPD im Endeffekt die Dosis reduziert und die niedrigere Dosis genommen. Das mit einem entsprechenden Äquivalenzsteroid zu vergleichen, sollte wahrscheinlich die Übersichtlichkeit erhöhen. Im Alltag würde man bei einer Erhöhung eines Steroids beim COPD-Patienten eher ein Pneumonierisiko billigend in Kauf nehmen. Wie Professor Bergmann sagte, ist das vielleicht manchmal eine Verzweiflungstat, hat aber nichts damit zu tun, dass im Bereich der Steroide irgendeine Therapieeskalation erfolgt und bei der COPD sinnvoll ist. Leider bringt es da nichts.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Professor Mühlbauer, Frau Professor Trudzinski, anschließend Frau Kurucz zu den Einschlusskriterien, dann Herrn Annacker und Herrn Telchow.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Danke, lieber Herr Hecken. Es geht bei mir ganz schnell. Ich möchte sagen, dass wir uns nach allem was ich gehört habe – und da kann ich Herrn Bergmann nur zustimmen – doch auf eine ziemlich ähnliche Einstellung hin bewegen. Das Patientenkollektiv mit COPD, das wirklich vom Dupilumab profitieren wird, wird es sicher geben, aber die bisherigen Daten lassen nicht mit genügender Sicherheit vorhersagen, welche das sind, und da brauchen wir einfach eine Datenvertiefung. Vor diesem Hintergrund halte ich die, sagen wir, Stärke der Evidenz allenfalls für einen Anhaltspunkt. Den Zusatznutzen würde ich auch nicht für beträchtlich halten, sondern ihn erst einmal als gering einschätzen, nicht so sehr für den einzelnen Patienten, für den das Dupilumab eine deutliche Verbesserung bringt. Für den wird es bestimmt deutlich besser sein, aber diese Zusatznutzenbewertung muss auch den Breitereffekt berücksichtigen, und dementsprechend haben wir, glaube ich, mit unserer Empfehlung „Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen“ eine sehr ausgewogene Entscheidung getroffen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Mühlbauer. – Frau Trudzinski, bitte.

**Frau Prof. Trudzinski (DGP):** Ich finde, das klingt vernünftig. Ich wollte noch einmal unterstützen, was Herr Geßner gesagt hat. Wir reden über Patienten mit COPD, nicht mit Asthma, für die es wirklich keine Empfehlung für die Hochdosissteroidtherapie gibt. In der klinischen Praxis – wir haben das zum Beispiel in der COSYCONET-Kohorte gesehen – gibt es eine sehr große Verzweiflung bei diesen Patienten. Wir haben viele, die orale Steroide einnehmen. Ich glaube, jeder Zehnte in COSYCONET hat eine orale Steroidtherapie gehabt, ohne dass es irgendeine Indikation dafür gibt, sodass wir Ärzte immer gesagt haben, setzt diese oralen Steroide ab, es gibt aber Patienten, da funktioniert das nicht. Sie haben gesagt, es gibt einzelne Patienten, die profitieren. Ich muss sagen, wir haben hier in der Klinik solche Fälle gehabt, diese Drehtür-Patienten mit Exazerbationen, die immer wiederkommen, natürlich auch hohe Kosten verursachen. Wir haben wirklich sehr schöne Erfolge gesehen. Das wäre meine Anmerkung zu dem Thema.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Trudzinski. – Jetzt Frau Kurucz. Danach kommen endlich Herr Annacker und Herr Telchow mit ihren Fragen.

**Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis):** Frau Gebhard möchte gerne noch einmal das Thema Einschlusskriterien für die BOREAS- und NOTUS-Studien aufgreifen und einordnen, was wir gerade gehört haben.

**Frau Gebhard (Sanofi-Aventis):** Gerne würden wir noch einmal betonen, dass wir das Patientenkollektiv sehr genau definiert hatten. Wir hatten hier ganz klar Patienten ausgeschlossen, die aktuell oder in der Vergangenheit ein Asthma aufwiesen, was ein strikteres Ausschlusskriterium war, anders, als es in bestimmten anderen COPD-Studien gehandhabt wurde, bei denen beispielsweise Asthma in der Vergangenheit kein Ausschlusskriterium war. Wir hatten auch das Patientenkollektiv basierend auf den Eosinophilenwerten festgelegt. Hier wurde schon erwähnt, dass dies ein bereits etabliertes Vorgehen ist. Ich möchte gerne noch einmal auf die hohe Qualität der Daten hinweisen, weil wir zwei große, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien haben, die konsistente Ergebnisse zeigen. Hinzu kommt, dass wir für den primären Endpunkt ein unabhängiges Expertenkomitee hatten. Das heißt, auch hier wurde ganz stark darauf geachtet, sehr valide Daten zu erhalten. Das wollte ich gerne betonen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Neurohr hat sich dazu gemeldet. Danach machen wir mit den beiden Fragestellern weiter.

**Herr Prof. Dr. Neurohr (DGP):** Ich wollte das unterstützen, was Herr Bergmann und Frau Trudzinski gesagt haben, dass wir im klinischen Alltag schon relativ genau sagen können, wer die Patienten sind, die davon profitieren werden. Das sind die Patienten, bei denen man die Diskussion, wie viel inhalatives Steroid die brauchen, und die Differenzialdiagnose in der Regel sehr gut abgewogen hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Annacker, GKV-SV, danach Herr Telchow, KBV.

**Herr Annacker:** Ich hätte gleich drei Fragen, wenn ich darf, dann können wir sie vielleicht hintereinander abhandeln. Wir haben viel über die Dosisanpassung gesprochen. Ich nehme mit, dass eine Dosisanpassung im Sinne einer Eskalation im Anwendungsgebiet nicht angebracht ist. Aber meine Frage, das wurde schon kurz angerissen, geht in die andere Richtung, vielleicht an die Kliniker, inwiefern hier eine Deeskalation, vor allem der ICS, angebracht ist. Es ist in den Leitlinien empfohlen, dass unter bestimmten Bedingungen zumindest versucht werden sollte, das abzusetzen. Vielleicht gleich die Frage an den pU, ob er Daten dazu oder bezüglich dieser Dosis der Deeskalation nachgereicht hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Kurucz?

**Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis):** Frau Kretschmer kann das Thema Deeskalation bei ICS einordnen.

**Frau Kretschmer (Sanofi-Aventis):** Dosisdeeskalation einschließlich eines Absetzversuchs von inhalativen Kortikosteroiden sollte gemäß den Leitlinien, wie Sie gesagt haben, unter bestimmten Voraussetzungen erfolgen, beispielsweise einer Eosinophilenzahl unter 100 Zellen pro Mikroliter oder einer zuvor unter ICS aufgetretenen Lungenentzündung. Die Eosinophilenwerte wurden in den Studien nach der Baseline-Messung an sechs weiteren Zeitpunkten erfasst. Unsere Analysen zeigen, dass lediglich 18 Patienten der Zusatznutzenpopulation die ICS-Behandlung im Studienverlauf abgebrochen haben. Darüber hinaus musste nur ein Patient die Behandlung aufgrund einer Lungenentzündung abbrechen. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass unsere Studien den klinischen Alltag realistisch abbilden und gleichzeitig eine bestmögliche Therapie für die Patienten gewährleistet war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Hat irgendeiner der Kliniker dazu etwas zu ergänzen? – Ich sehe keine Wortmeldung. Herr Annacker, dann haben Sie wieder das Wort.

**Herr Annacker:** Vielleicht noch ein etwas anderes Thema, aber auch in diese Richtung: Uns würde noch interessieren, ob der pharmazeutische Unternehmer Daten oder Informationen dazu hat, inwiefern auch die Inhalationstechnik leitliniengerecht optimiert wurde. Das mag zwar etwas abwegig klingen, ist aber in den Leitlinien doch recht prominent adressiert, und hier ist fast alles, was eingenommen wird, inhalativ. Insofern halten wir das für wichtig, und daher wäre die Frage, ob es Informationen dazu gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Bergmann, Sie haben sich gemeldet, und dann wieder Frau Kurucz.

**Herr Prof. Dr. Bergmann (Arzt für Atemwegs- und Lungenkrankheiten, Innere Medizin, Allergologie):** Zur ersten Frage möchte ich sagen, dass wir in der Charité Auslassversuche außerordentlich lieben. Wenn wir eine Substanz geben und nicht sicher sind, ob sie überhaupt benötigt wird, dann lassen wir die Substanz weg. Das haben wir damals bei dem Theophyllin gelernt, das machen wir heute auch bei den inhalativen Steroiden. Wenn das nichts bringt, dann lassen wir sie über mindestens eine Woche weg und schauen, ob irgendwas passiert.

Zur letzten Frage des Wissens um die richtige Inhalation: Die ist bei COPD-Patienten noch wichtiger als bei Asthma-Patienten. Deshalb ist es Pflicht, die Medikamente mitzubringen und zu prüfen. Das machen Schwestern, die sind inzwischen sehr versiert. Das können Sie sich einmal anschauen. Das wird tatsächlich gemacht. Es ist ein ganz wichtiger Punkt. Jeder Dritte macht es am Anfang falsch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Kurucz.

**Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis):** Frau Kretschmer geht noch einmal auf das Thema ein, das wir gerade zu den Inhalatoren besprochen haben.

**Frau Kretschmer (Sanofi-Aventis):** Dazu möchten wir betonen, dass die Patienten ihre Hintergrundtherapie in den Studien bereits mindestens zwei Monate vor Studienbeginn in konstanter Dosierung einnehmen sollten, wodurch sichergestellt wurde, dass sie mit der Anwendung der Therapie routiniert und vertraut waren. Zudem wurde, wie erwähnt, die Compliance der Patienten sorgfältig dokumentiert und lag in beiden Behandlungsgruppen auf einem hohen Niveau von über 90 Prozent.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Geßner.

**Herr PD Dr. Geßner (Pneumologische Praxis, Leipzig):** Bezüglich der Inhalationsschulung ist das eines unserer Hauptthemen, die wir im Alltag haben, wobei ich aus Studienerfahrungen sagen kann, dass das vor allem in den Studien ein Thema ist, das besonders adressiert ist und von den Patienten sehr gut umgesetzt wird, weil wir die Patienten regelhaft sehr häufig sehen und das immer wieder überprüfen. Die richtige Inhalatornutzung ist vor allem im Praxisalltag

von Patienten, die seltener kommen, ein größeres Thema und dort eher schwieriger zu adressieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Geßner. Ich schaue einmal in die Richtung von Herrn Annacker.

**Herr Annacker:** Die Fragen sind alle beantwortet. Ich habe noch eine letzte Frage, wenn ich darf, um das Ganze einordnen zu können. Da geht es um die beiden Studien. Da waren auch Personen mit einer FEV1 < 50 Prozent vom Soll enthalten. Uns würde interessieren, aus welchen Gründen diese in der Nutzenbewertung bzw. im Dossier nicht berücksichtigt wurden. Das brauchen wir zur generellen Einordnung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kurucz.

**Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis):** Auch diese Frage wird Frau Kretschmer beantworten können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Kretschmer.

**Frau Kretschmer (Sanofi-Aventis):** Im Dossier wurde ein konservativerer Ansatz gewählt, bei dem die Teilpopulation ... (akustisch unverständlich) wurde. Dieser Ansatz führt vermutlich zu einer Überschätzung des Anteils der Patienten, die für eine Roflumilast-Behandlung infrage kommen. Die schlechte Verträglichkeit von Roflumilast, verbunden mit hohen Abbruchraten, macht diese Therapie im klinischen Alltag zu einer nachrangigen Option. Wir wollten hier dennoch eine methodisch saubere Weise haben, die Patienten zu identifizieren, die auf jeden Fall nicht für Roflumilast geeignet sind und somit methodisch die zVT umsetzen. Das haben wir mit unserer Zusatznutzenpopulation getan, die alle einen FEV1-Wert von größer 50 Prozent vom Soll aufwiesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Annacker, Frage beantwortet?

**Herr Annacker:** Mehr oder weniger, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Telchow, KBV, bitte.

**Herr Telchow:** Mich würde das Vorgehen zur Eosinophilen-Messung interessieren. Da ist vom pU in der Streaming-Phase mehrfach gemessen worden, und das IQWiG hat kritisiert, dass der Wert bei Baseline nur bei 63 Prozent, glaube ich, der Patienten erhöht war. Frage an die Kliniker: Wie würden Sie in der Praxis vorgehen, wenn Sie eine Eosinophilen-Messung machen bzw. welche Therapieentscheidungen würden Sie daran knüpfen? Ist dieser Wert verlässlich? Ist er dauerhaft erhöht? Wie sieht das in der Praxis aus? Das wäre meine erste Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte von den Klinikern? – Herr Professor Bergmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Bergmann (Arzt für Atemwegs- und Lungenkrankheiten, Innere Medizin, Allergologie):** Vielen Dank für die Frage. Wenn Sie einmal eine erhöhte Eosinophilenzahl, sagen wir 350, 400, 500 pro Mikroliter haben, ist es ein Patient, der in der Regel auch bei erneuten Messungen erhöhte Zahlen hat; es sei denn, dass er orale Steroide oder inhalative Steroide in sehr hohen Dosen genommen hat. Auch dann reduzieren Sie. Wenn wir nicht sicher sind, welche Eosinophilenzahlen er hat, und er hat eine orale Steroid-Dosis von vielleicht 3 oder 5 oder 10 mg, dann erbitten wir von ihm, dass er 24 bis 48 Stunden lang das OCS total sein lässt, messen nach 24 bis 48 Stunden noch einmal und haben dann diejenige Zahl, die er ohne Einfluss der oralen Steroide im Blut hat. Das ist eine inzwischen praxistaugliche Methode, die sehr gut dokumentiert ist und in der man sehr gut und präzise die Eosinophilenzahlen messen kann. Die Variationen in der Serie oder von Tag zu Tag liegen unterhalb von 10 Prozent, bei der Eosinophilen-Messung etwa bei 5, 6, 7 Prozent, vergleichbar mit anderen Laborwerten auch, die man gut verwerten kann. Wir haben früher noch im Sputum gemessen, das haben wir an der Charité sein lassen, wie auch andere Kliniken insgesamt, weil sie keine wirklichen Vorteile mehr bringt. Die nächste Frage ist, in welchem

Verhältnis die Zahl der Eosinophilen im Blut zum sogenannten Eosinophilen-kationischen Protein steht. Auch das haben wir früher verglichen. Das bringt auch keine Vorteile, sodass wir weiter bei der Eosinophilenzahl im Blut pro Mikroliter geblieben sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Bergmann. – Jetzt habe ich Ergänzungen dazu von Frau Kurucz, dann eine Nachfrage von Frau Bickel und dann würde ich wieder an Herrn Telchow zurückgeben. Bitte schön, Frau Kurucz.

**Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis):** Frau Gebhard wird das Thema Eosinophilen-Messung noch einmal aufgreifen, und Frau Wolff würde mit einem Kommentar zu einer Subgruppenanalyse anschließen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön.

**Frau Gebhard (Sanofi-Aventis):** Ich möchte gerne noch einmal darauf eingehen, dass jeder Patient, der in die Studie eingeschlossen wurde, im Verlauf der Screening-Phase einen Wert von mindestens 300 Zellen pro Mikroliter aufweisen musste. Es wurde schon auf die Variabilität der Eosinophilen-Werte eingegangen. Das bedeutet aber auch, alle Patienten, die bei Baseline einen Wert unter 300 aufwiesen, hatten auf jeden Fall mindestens einmal das Signal eines Wertes von 300 Zellen pro Mikroliter. Das wurde vorher auch schon genannt. Das ist definitiv ein Hinweis darauf, dass diese Patienten von Dupilumab profitieren. Wir haben dazu eine Subgruppenanalyse, für die ich an meine Kollegin, Frau Wolff, übergeben würde, die Ihnen das genauer erläutern kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön.

**Frau Wolff (Sanofi-Aventis):** Wir haben als Reaktion auf die Nutzenbewertung eine Subgruppe definiert und diese Subgruppenanalyse im Rahmen unserer Stellungnahme nachgereicht. Wir haben zu den Eos-Werten zu Baseline-Subgruppen gebildet und dafür den Cut-Off-Wert von 300 Zellen pro Mikroliter herangezogen. Wir haben alle Endpunkte betrachtet und konnten dort in Bezug auf unsere Metaanalyse und auch auf Einzelstudienenebene keine endpunktübergreifende Effektmodifikation erkennen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel hat eine Nachfrage, danach wieder Herr Telchow.

**Frau Bickel:** Mir geht es noch einmal um die Bestimmung in der Praxis. Wenn ich Sie, Herr Professor Bergmann, gerade richtig verstanden habe, dann sehen Sie, wenn Sie einmal dieses Signal des Überschreitens von größer 300 bekommen, schon eine Indikation zu einer Eskalation, in dem Fall mit Dupilumab. Habe ich das richtig verstanden?

Hier war es so: Sie haben in dieser Studie in der Screeningphase einmal dieses Signal bekommen. Das kann aber zu einem anderen Zeitpunkt noch darunter gelegen haben. Aber wie therapieren Sie? Wie häufig messen Sie das? Bei der OCS-Gabe ist es die umgekehrte Situation. Es geht eher darum: Würde man, wenn man einmal diesen 300-er Wert überschreitet, mit der Therapie beginnen? Oder messen Sie dann noch einmal, um das zu bestätigen und noch einmal, um es noch mal zu bestätigen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Bergmann.

**Herr Prof. Dr. Bergmann (Arzt für Atemwegs- und Lungenkrankheiten, Innere Medizin, Allergologie):** Bei jemanden, von dem wir nur den einen Wert haben, kann ich Ihnen mit Sicherheit sagen, dass wir sagen würden, wir messen noch einmal. Sie kommen in 14 Tagen, drei Wochen wieder. Wir schauen uns das noch einmal an. Mit meiner Aussage wollte ich nur sagen, dass in der Regel Personen, die einmal einen hohen Eosinophilen-Wert haben – Ausnahmen gibt es immer –, in der Regel dann solche Eosinophiliker sind, um es einmal so zu sagen, auch wenn sie zwischendurch einmal einen niedrigen Wert haben, der vielleicht nur 150 oder 140 ist. So wollte ich es sagen. Aber Sie werden den Eosinophilenwert immer noch einmal im Differenzialblutbild bestimmen. Das kostet fast nichts, und das haben Sie innerhalb von 24 Stunden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Neurohr dazu.

**Herr Prof. Dr. Neurohr (DGP):** Von den Studienlagen wissen wir mittlerweile, dass die Eosinophilenzahl relativ stabil ist, wenn keine Steroide gegeben werden, auch über den Jahresverlauf. Das ist das eine. Im klinischen Alltag verlässt man sich in der Regel meist nicht auf eine Messung, auch von der Indikationsstellung. Bis die Therapie gestartet wird, wird es in der Regel aus verschiedenen Gründen gut dokumentiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Telchow, bitte.

**Herr Telchow:** Die andere Frage geht in Richtung der Dokumentation bzw. Durchführung der Erhaltungstherapie. Zum ICS haben wir gehört, dass es eher Verzweiflungstaten sind, das zu erhöhen. Wie ist es bei den Einsätzen LABA und LAMA? Vom IQWiG war kritisiert worden, dass das nicht ausreichend dokumentiert ist. Gibt es einen sinnvollen klinischen Ansatz, um vielleicht von dem einen auf den anderen zu wechseln? Oder gibt es irgendwelche Eskalationsvarianten, die Sie in der Praxis in irgendeiner Weise machen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Neurohr, Herr Professor Bergmann und Herr Dr. Geßner.

**Herr Prof. Dr. Neurohr (DGP):** Im klinischen Alltag sind Sie bezüglich der Dosis, weil wir versuchen, in der Regel eine Fixdosis-Triple-Therapie zu machen, wie es von den Guidelines empfohlen wird, weil da die Compliance besser ist, limitiert, weil Sie bei diesen COPD-Patienten in der Regel zum Beispiel nicht auf die höhere Asthma-Dosis zugreifen. Dass Devices gewechselt werden, ist so, wie es Herr Professor Bergmann dargestellt hat, und das ist wahrscheinlich in der Klinik, in der Niederlassung noch viel ausgeprägter, dass das immer wieder überprüft und auch getestet wird, ob der Patient oder die Patientin wirklich zum Device passt. Das ist eigentlich klinische Praxis, bevor solche Entscheidungen wie zum Beispiel Biologikatherapie oder andere Maßnahmen, Lungenvolumenreduktion oder so getroffen werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Bergmann.

**Herr Prof. Dr. Bergmann (Arzt für Atemwegs- und Lungenkrankheiten, Innere Medizin, Allergologie):** Das kann ich kurz machen: Tatsächlich ist es so, dass es keinen Zweck hat zu sagen, nehmen Sie erst einmal die doppelte Dosis, sondern wir sagen, versuchen wir ein anderes Device, machen wir einen Spacer vor, wenn der Spacer nicht reicht, gehen wir dann lieber auf ein Inhalationsgerät. Bei den Inhalationsgeräten gibt es verschiedene Qualitätsgrößen, muss ich sagen. Es liegt nicht in der Menge der Dosis, sondern in der Art und Weise der Applikation und der Versuche, die Deposition zu steigern, würde ich sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Geßner.

**Herr PD Dr. Geßner (Pneumologische Praxis, Leipzig):** Ich habe dem nichts hinzuzufügen. Es ist alles gesagt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. Dann frage ich Herr Telchow: Weitere Frage?

**Herr Telchow:** Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Preukschat vom IQWiG, bitte.

**Frau Preukschat:** Ich habe auf meine Frage von vorhin, ob vonseiten der Kliniker Erstaunen über die doch teils hohen ICS-Dosen in diesen beiden Studien besteht, mitgenommen, dass das aus ihrer Sicht ein Ausdruck der Verzweiflung war. Dennoch überrascht mich weiterhin der doch große Anteil der Patienten, die zum Beispiel auf diesen 1.000 Mikrogramm Fluticasonpropionat waren, aber das werden wir jetzt erst einmal so hinnehmen.

Mit Blick auf ein mögliches Addendum habe ich weitere Fragen an den Hersteller zu fehlenden Daten bzw. Auswertungen. Ich würde Sie bitten, uns Auswertungen zu den schwerwiegenden



unerwünschten Ereignissen nachzuliefern, die sowohl das PT COPD und chronische Bronchitis als auch die Exazerbation ausschließen. Das war Punkt 1.

Punkt 2: Ich bitte darum, uns Subgruppenanalysen für das Merkmal Territory nachzuliefern. Das war ein präspezifiziertes Merkmal. Analysen dazu liegen in Modul 4 nicht vor, werden aber in einem aktuellen Lancet-Kommentar von Herrn Virchow genannt, der hinsichtlich der Frage, wie sicher wir uns eigentlich sind, ob das Asthma- oder COPD-Patienten sind, sehr interessant ist. Darüber hinaus habe ich die Bitte: Sie haben uns in der Stellungnahme eine Responderanalyse mit dem 15-Prozent-Kriterium für den SGRQ nachgereicht. Für die EQ-5D VAS lag diese schon im Modul 4 vor. Für den E-RS und den EXACT haben wir weiterhin nur die stetigen Daten. Aus unserer Sicht wäre es schön, wenn das einheitlich wäre. Bei uns entsteht dann leider immer der Eindruck eines ergebnisgesteuerten Einreichens der Responderanalysen, was wir eigentlich ungern jemandem vorwerfen wollen würden.

Eine letzte Frage: Zum Studienende von NOTUS – das war im Mai 2024 – liegen anscheinend auch mit der Stellungnahme immer noch keine Daten vor. Wann sind diese zu erwarten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Preukschat. – Frau Kurucz, ich würde darum bitten, ob Sie das abhaken können, was Frau Preukschat erbeten hat, und dann die letzte Frage beantworten.

**Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis):** Wir prüfen, auf welche Daten wir noch Zugriff haben und was wir Ihnen noch liefern können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bis Freitag.

**Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis):** Das wäre dann bis Freitag. Zum Studienende NOTUS hat Frau Wolff konkrete Informationen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte, Frau Wolff.

**Frau Wolff (Sanofi-Aventis):** Aktuell liegen uns die Studiendaten nicht vor. Wir gehen davon aus, dass sie im nächsten Jahr verfügbar sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe keine Fragen mehr. Dann gebe ich Ihnen die Möglichkeit zum letzten Wort. Wer macht das? Wieder Frau Kurucz?

**Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis):** Ich übernehme das. Sehr geehrter Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für diese sehr interessante und, wie ich finde, aufschlussreiche Diskussion. Wie wir besprochen haben, handelt es sich bei der COPD um eine lebensbedrohliche, unheilbare Erkrankung. Ein bedeutender Anteil der Patienten erleidet trotz einer intensiven Behandlung mit LABA, LAMA und ICS, sofern angebracht, weiterhin Exazerbationen. Mit Dupilumab als Add-on-Therapie werden die belastende und lebensbedrohliche Symptomatik gemindert und der therapeutische Bedarf von COPD-Patienten mit erhöhten Eosinophilenwerten adressiert. Unserer Auffassung nach zeigt die Diskussion der vergangenen Stunden, dass die vorgelegte Evidenz nicht nur für die Nutzenbewertung geeignet ist, sondern auch die Ableitung eines Zusatznutzens von beträchtlichem Ausmaß in der betreffenden Population ermöglichen. Vielen Dank für die Diskussion und Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team, an alle klinischen Sachverständigen und Vertreter der AkdÄ. Wir werden das zu diskutieren haben. Wir bekommen von Ihnen bitte die Dinge, die Sie uns bis Freitag noch liefern können. Das ist in Ihrem eigenen Interesse. Frau Preukschat hat angesprochen, dass es möglicherweise für ein Addendum relevant ist, wenn noch was nachgelegt würde. Damit beenden wir diese Anhörung. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 13:27 Uhr